

## PCT

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire <b>ST 98036</b>	<b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° <b>PCT/FR 99/ 02752</b>	Date du dépôt international (jour/mois/année) <b>09/11/1999</b>	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) <b>09/11/1998</b>
Déposant <b>AVENTIS PHARMA S.A</b>		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 5 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

## 1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

## 4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

## 5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 36.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

## 6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

1



Aucune des figures n'est à publier.

**Cadre III TEXTE DE L'ABREGE (suite du point 5 de la première feuille)**

La présente invention concerne de nouvelles compositions et méthodes pour contrôler l'expression d'acides nucléiques dans les cellules. Elle concerne en particulier tout acide nucléique caractérisé en ce qu'il comprend:

- a) une première région comprenant un acide nucléique codant pour le transactivateur du système de régulation par la tétracycline (tTA) sous contrôle d'un promoteur modéré, et,
- b) une deuxième région comprenant un acide nucléique d'intérêt sous contrôle d'un promoteur sensible au tTA. L'invention est plus particulièrement adaptée au contrôle de l'expression d'acides nucléiques dans les cellules nerveuses, in vitro comme in vivo, par exemple de la tyrosine hydroxylase humaine.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. appl. Application No.

PCT/FR 99/02752

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C12N15/861 C12N15/63 C12N15/53 C12N15/11 C12N9/02  
C12N5/10 A61K48/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C12N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HU S -X ET AL: "DEVELOPMENT OF AN ADENOVIRUS VECTOR WITH TETRACYCLINE-REGULATABLE HUMAN TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA GENE EXPRESSION" CANCER RESEARCH, vol. 57, no. 16, 15 August 1997 (1997-08-15), pages 3339-3343, XP002068734	1-3, 6-8, 10-13, 16, 17
Y	page 3340, column 2, paragraph 1; figure 1	14, 18
X	WO 98 37185 A (HU SHI XUE ;UNIV TEXAS (US); XU HONG JI (US); ZHOU YUNLI (US); LOG) 27 August 1998 (1998-08-27)	1-3, 6-8, 10-13, 16, 17
Y	examples 1-3, 6-9, 12	14, 18
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 March 2000

Date of mailing of the international search report

21/03/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Lonnoy, 0

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter:      nal Application No

PCT/FR 99/02752

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 650 298 A (BUJARD HERMANN ET AL) 22 July 1997 (1997-07-22)	1-8, 10, 12-14, 16-18
Y	* colonne 23, ligne 2; colonne 28, ligne 55; revendications 11, 14 and 24; figure 13 *	9, 15
X	CORTI O ET AL: "Intracerebral tetracycline-dependent regulation of gene expression in grafts of neural precursors" NEUROREPORT, vol. 7, no. 10, July 1996 (1996-07), pages 1655-1659, XP002104916 cited in the application figure 1	1-3, 6-8, 10, 12-14, 17, 18
Y	HORELLOU P ET AL: "Direct intracerebral gene transfer of an adenoviral vector expressing tyrosine hydroxylase in a rat model of Parkinson's disease" NEUROREPORT, vol. 4, 1994, pages 49-53, XP002104828 abstract	14, 18
Y	ADRA ET AL: "Cloning and expression of the mouse pgk-1 gene and the nucleotide sequence of its promoter" GENE, vol. 60, no. 1, 1987, pages 65-74, XP002104829 cited in the application figure 4	9, 15
P, X	CORTI O ET AL: "A single adenovirus vector mediates doxycycline-controlled expression of tyrosine hydroxylase in brain grafts of human neural progenitors" NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 17, no. 4, April 1999 (1999-04), pages 349-354, XP002132469 the whole document	1-18
P, X	RIDET JL ET AL: "Toward autologous ex vivo gene therapy for the central nervous system with human adult astrocytes" HUM. GENE THERAP., vol. 10, no. 2, 20 January 1999 (1999-01-20), pages 271-280, XP002132470 the whole document	1-18
	-/-	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Serial Application No.

PCT/FR 99/02752

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BOHL ET AL: "Control of erythropoietin delivery by doxycycline in mice after intramuscular injection of adeno-associated virus" BLOOD, vol. 92, no. 5, 1 September 1998 (1998-09-01), pages 1512-1517, XP002104830 figure 1	
A	WO 97 20463 A (GEN HOSPITAL CORP) 12 June 1997 (1997-06-12)	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/FR 99/02752

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837185	A	27-08-1998	NONE	
US 5650298	A	22-07-1997	US 5789156 A	04-08-1998
			US 5888981 A	30-03-1999
			US 5859310 A	12-01-1999
			US 6004941 A	21-12-1999
			US 5589362 A	31-12-1996
			US 5814618 A	29-09-1998
			US 5866755 A	02-02-1999
			US 5912411 A	15-06-1999
			US 5922927 A	13-07-1999
			AU 684524 B	18-12-1997
			AU 7108194 A	03-01-1995
			CA 2165162 A	22-12-1994
			DE 705334 T	30-12-1999
			EP 0705334 A	10-04-1996
			JP 9500526 T	21-01-1997
			WO 9429442 A	22-12-1994
WO 9720463	A	12-06-1997	US 5965440 A	12-10-1999

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Déposé International No  
PCT/FR 99/02752

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C12N15/861 C12N15/63 C12N15/53 C12N15/11 C12N9/02  
C12N5/10 A61K48/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C12N A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HU S -X ET AL: "DEVELOPMENT OF AN ADENOVIRUS VECTOR WITH TETRACYCLINE-REGULATABLE HUMAN TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA GENE EXPRESSION" CANCER RESEARCH, vol. 57, no. 16, 15 août 1997 (1997-08-15), pages 3339-3343, XP002068734	1-3,6-8, 10-13, 16,17
Y	page 3340, colonne 2, alinéa 1; figure 1	14,18
X	WO 98 37185 A (HU SHI XUE ;UNIV TEXAS (US); XU HONG JI (US); ZHOU YUNLI (US); LOG) 27 août 1998 (1998-08-27)	1-3,6-8, 10-13, 16,17
Y	exemples 1-3,6-9,12	14,18
	—/—	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

8 mars 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

21/03/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lonnoy, 0

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Donn. Internationale No  
PCT/FR 99/02752

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	US 5 650 298 A (BUJARD HERMANN ET AL) 22 juillet 1997 (1997-07-22)	1-8,10, 12-14, 16-18
Y	* colonne 23, ligne 2; colonne 28, ligne 55; revendications 11, 14 and 24; figure 13 *	9,15
X	CORTI O ET AL: "Intracerebral tetracycline-dependent regulation of gene expression in grafts of neural precursors" NEUROREPORT, vol. 7, no. 10, juillet 1996 (1996-07), pages 1655-1659, XP002104916 cité dans la demande figure 1	1-3,6-8, 10, 12-14, 17,18
Y	HORELLOU P ET AL: "Direct intracerebral gene transfer of an adenoviral vector expressing tyrosine hydroxylase in a rat model of Parkinson's disease" NEUROREPORT, vol. 4, 1994, pages 49-53, XP002104828 abrégé	14,18
Y	ADRA ET AL: "Cloning and expression of the mouse pgk-1 gene and the nucleotide sequence of its promoter" GENE, vol. 60, no. 1, 1987, pages 65-74, XP002104829 cité dans la demande figure 4	9,15
P,X	CORTI O ET AL: "A single adenovirus vector mediates doxycycline-controlled expression of tyrosine hydroxylase in brain grafts of human neural progenitors" NATURE BIOTECHNOLOGY, vol. 17, no. 4, avril 1999 (1999-04), pages 349-354, XP002132469 le document en entier	1-18
P,X	RIDET JL ET AL: "Toward autologous ex vivo gene therapy for the central nervous system with human adult astrocytes" HUM. GENE THERAP., vol. 10, no. 2, 20 janvier 1999 (1999-01-20), pages 271-280, XP002132470 le document en entier	1-18
	-/-	



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem. Internationale No  
PCT/FR 99/02752

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	BOHL ET AL: "Control of erythropoietin delivery by doxycycline in mice after intramuscular injection of adeno-associated virus" BLOOD, vol. 92, no. 5, 1 septembre 1998 (1998-09-01), pages 1512-1517, XP002104830 figure 1	
A	WO 97 20463 A (GEN HOSPITAL CORP) 12 juin 1997 (1997-06-12)	

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Don n° Internationale No

PCT/FR 99/02752

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9837185 A	27-08-1998	AUCUN	
US 5650298 A	22-07-1997	US 5789156 A	04-08-1998
		US 5888981 A	30-03-1999
		US 5859310 A	12-01-1999
		US 6004941 A	21-12-1999
		US 5589362 A	31-12-1996
		US 5814618 A	29-09-1998
		US 5866755 A	02-02-1999
		US 5912411 A	15-06-1999
		US 5922927 A	13-07-1999
		AU 684524 B	18-12-1997
		AU 7108194 A	03-01-1995
		CA 2165162 A	22-12-1994
		DE 705334 T	30-12-1999
		EP 0705334 A	10-04-1996
		JP 9500526 T	21-01-1997
		WO 9429442 A	22-12-1994
WO 9720463 A	12-06-1997	US 5965440 A	12-10-1999